

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018692

International filing date: 08 December 2004 (08.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-415764  
Filing date: 12 December 2003 (12.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 04 February 2005 (04.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

08.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月 1 2 日  
Date of Application:

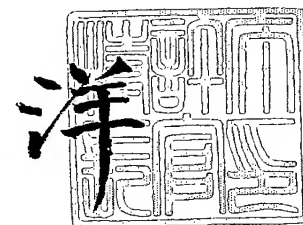
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 1 5 7 6 4  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 4 1 5 7 6 4 ]

出 願 人            千 寿 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   1 月 2 0 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 S30J1230  
【提出日】 平成15年12月12日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C233/00  
A61K 31/16

【発明者】  
【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区狩場台3丁目7番地26-202  
【氏名】 白崎 仁久

【発明者】  
【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1 307号  
【氏名】 宮下 裕幸

【発明者】  
【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区泉台3丁目16番地の10  
【氏名】 中村 雅之

【発明者】  
【住所又は居所】 兵庫県神戸市須磨区白川台1丁目26番地の7  
【氏名】 井上 淳

【特許出願人】  
【識別番号】 000199175  
【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100077012  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 岩谷 龍

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 066372  
【納付金額】 21,000円

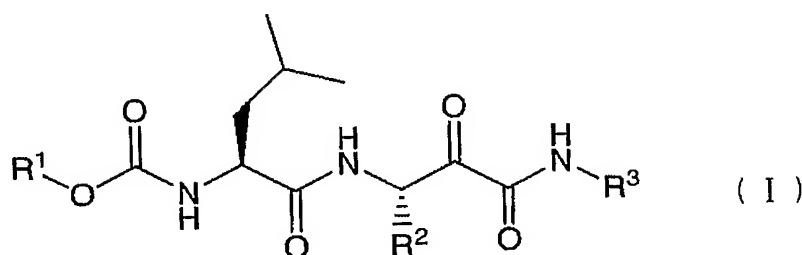
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【物件名】 委任状 1  
【援用の表示】 平成15年12月1日付包括委任状提出書にて提出の包括委任状を援用する。

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

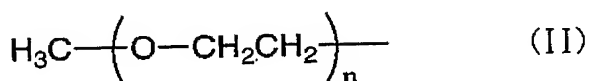


(式中、 $\text{R}^1$  は低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基または複素環基を、 $\text{R}^2$  はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 $\text{R}^3$  はハロゲン、低級アルコキシ基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基または縮合多環式炭化水素基を示す。) で表される化合物。

## 【請求項 2】

$\text{R}^1$  で示される低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基が、式 (II)

【化 2】



( $n$  は 1 ~ 5 を示す。) で示される基である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

$\text{R}^1$  で示される複素環基のヘテロ原子が酸素原子である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

$\text{R}^3$  で示される低級アルキル基がシクロプロピル基である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 5】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルエステル、または((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルエステル。

## 【請求項 6】

請求項 1 または 5 記載の化合物を含有してなる医薬。

## 【請求項 7】

カルpain 阻害剤である請求項 6 記載の医薬。

## 【請求項 8】

カルpain が関与する疾患の予防および/または治療剤である請求項 7 記載の医薬。

## 【請求項 9】

カルpain が関与する疾患が、虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網膜疾患、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症または血管新生を伴う疾患である請求項 8 記載の医薬。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】 $\alpha$ -ケトアミド誘導体、その製造方法、およびその用途

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、カルパイン阻害活性を有する新規 $\alpha$ -ケトアミド誘導体に関する。また、本発明は新規 $\alpha$ -ケトアミド誘導体を含む医薬に関する。

## 【背景技術】

【0002】

カルパインは生体内に広く分布する細胞質内のタンパク分解酵素の一つであり、カルシウムイオンで活性化される。現在では、このカルパインの異常な活性化が脳卒中、クモ膜下出血、アルツハイマー病、虚血性疾患、筋ジストロフィー、白内障、血小板凝集、関節炎などの種々の疾患に関与していることが明らかとなっている（非特許文献1参照。）。

一方、カルパイン阻害剤は水晶体培養による実験的白内障モデルにおいて、水晶体の透明維持に効果があり、白内障治療剤などとして有用であることが分ってきている（非特許文献2、特許文献1参照。）。

これまで報告されているカルパイン阻害剤としては、ペプチドハロメタン誘導体、ペプチジアゾメタン誘導体、ペプチジルアルデヒド誘導体などが挙げられる（例えば、特許文献2～5、非特許文献3～4参照）。

【特許文献1】国際公開第93/23032号パンフレット

【特許文献2】特公平6-29229号公報

【特許文献3】欧州特許出願公開第0771565号明細書

【特許文献4】米国特許第6057290号明細書

【特許文献5】特開平10-147564号公報

【非特許文献1】トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in pharmacological sciences)、1994年、第15巻、p. 412

【非特許文献2】カレント・アイ・リサーチ (Current eye research)、1991年、第10巻、p. 657～666

【非特許文献3】ザ・バイオケミカル・ジャーナル (The Biochemical journal)、1988年、第253巻、p. 751～758

【非特許文献4】ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of medicinal chemistry)、1992年、第35巻、216～220頁

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0003】

経口吸収性が高く、適度な血中濃度持続性を有し、かつ強力なカルパイン阻害活性を有する化合物を開発することである。

## 【課題を解決するための手段】

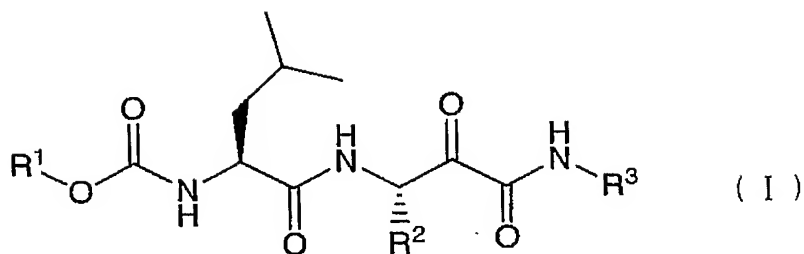
【0004】

本発明者らは、経口吸収性が高く適度な血中持続性を持つカルパイン阻害剤を創製することを目的に種々検討した。本発明者らは、分子中に両親媒性基を有する $\alpha$ -ケトアミド誘導体をデザインした。本発明者らは、これら化合物のなかにカルパインの酵素阻害活性を有し、かつ経口吸収性の高い化合物を見出し、さらに研究を進めて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I)

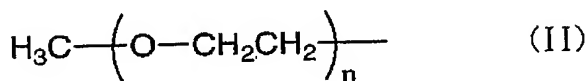
【化1】



(式中、 $R^1$  は低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基または複素環基を、 $R^2$  はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 $R^3$  はハロゲン、低級アルコキシ基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基または縮合多環式炭化水素基を示す。) で表される化合物、

(2)  $R^1$  で示される低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基が、式 (II)

【化2】



( $n$  は 1 ~ 5 を示す。) で示される基である上記 (1) 記載の化合物、

(3)  $R^1$  で示される複素環基のヘテロ原子が酸素原子である上記 (1) 記載の化合物、

(4)  $R^3$  で示される低級アルキル基がシクロプロピル基である上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の化合物、

(5) ((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルエステル、または((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルエステル、

(6) 上記 (1) または (5) 記載の化合物を含有してなる医薬、

(7) カルパイン阻害剤である上記 (6) 記載の医薬、

(8) カルパインが関与する疾患の予防および/または治療剤である上記 (7) 記載の医薬、および

(9) カルパインが関与する疾患が、虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網膜疾患、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼合併症または血管新生を伴う疾患である上記 (8) 記載の医薬、に関する。

#### 【発明の効果】

#### 【0005】

本発明の化合物は、経口吸収性が高く適度な血中持続性を持つカルパイン阻害剤であるので、カルパインが関与する疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼合併症（例えば黄斑部浮腫、網膜剥離、視神経炎、視野異常、光覚異常、色覚異常など）、血管新生を伴う疾患などの予防または治療剤として用いることができる。

本発明の化合物は経口吸収性に優れているので、本発明を含有する医薬は経口投与できる。

また、本発明の化合物は、毒性も低く安全に使用できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

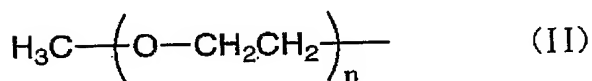
上記一般式 (I) 中、 $R^1$  で表される低級アルキル基としては、炭素数 1～6 の直鎖状または分枝状アルキル基が好ましく、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-トリメチルプロピルが挙げられる。より好ましくは炭素数 2 または 3 の直鎖状または分枝状アルキル基である。 $R^1$  で表される低級アルキル基としてはとりわけエチルが好ましい。

【0007】

上記  $R^1$  で表される低級アルキル基に置換する低級アルコキシ基としては、炭素数 1～3 の低級アルコキシ基が好ましく、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。該アルコキシ基は、更に上記した低級アルコキシ基で置換されているものも好ましく用いることができる。

$R^1$  で表される低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基の好ましい基は、式 (II)

【化 3】



( $n$  は 1～5 を示す。) であり、とりわけ  $n$  が 1～4 のものが好ましい。

【0008】

$R^1$  で表される複素環基は、例えば、硫黄原子、酸素原子またはノボおよび窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員芳香族、または部分若しくは完全還元型の飽和複素環基を示し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニルなどであり、好ましくは、飽和複素環基であり、更にも好ましくは、酸素原子を含む 5 乃至 6 員飽和複素環基であり、特に好ましくは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルである。

【0009】

$R^2$  で表される低級アルキル基としては、上記した  $R^1$  で示した低級アルキル基と同様であるが、好ましくは、メチル、エチル、イソブチルである。 $R^2$  で表される低級アルキル基は、フェニル基で置換されていることが好ましい。 $R^2$  で表されるフェニル基で置換された低級アルキル基の好ましい例は、ベンジル、フェニルエチルである。

【0010】

$R^3$  で表される低級アルキル基としては、上記した  $R^1$  で示した低級アルキル基と同様である。 $R^3$  で表される低級アルキル基は、シクロアルキル基であってもよい。シクロアルキル基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンで

あり、好ましくはシクロプロパン、シクロブタンである。

該低級アルキル基が置換してもよいハロゲン、フッ素、塩素、臭素などが挙げられ、好ましくはフッ素である。

【0011】

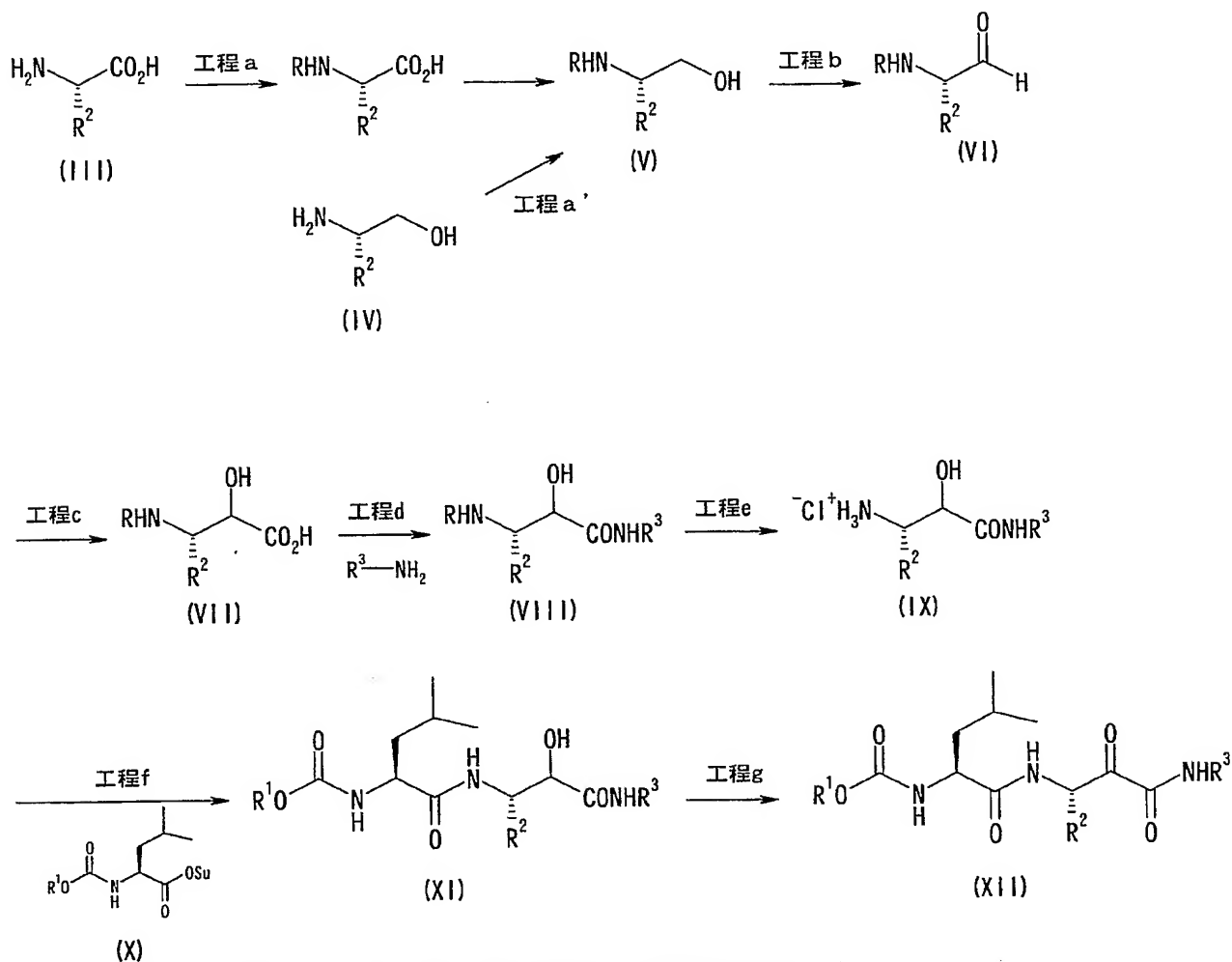
$R^3$  で表される縮合多環式炭化水素基としては、例えばインダニル、インデニル、ナフチル、アントラニル、ペンタレニル、アズレニルなどが挙げられるが、インダニルが好ましい。

さらに、本発明は、本発明化合物の各種の溶媒和や結晶多形の物質ならびにプロドラッグをも包含する。

【0012】

本発明の化合物は、例えば以下の方法で合成できる。

【化4】



(式中 R は保護基を、その他の基は前記と同意義を示す。)

【0013】

工程 a は、式 (III) で示されるアミノ酸のアミノ基に保護基を付加し、これを混合酸無水物とした後、還元剤で還元し、式 (V) で示される化合物〔以下、化合物 (V) という。〕を得る工程である。上記保護基の付加、除去は公知の手段により行うことができる。上記保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル- $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニルなど) などが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例



え、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。好ましくは、tert-ブトキシカルボニル（Boc）である。

上記反応で用いられる還元剤としては水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムなどが挙げられる。好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。反応温度は-40℃から30℃、好ましくは-20℃から0℃である。

化合物（V）は、式（IV）で示されるアミノアルコールに、上記アミノ基の保護基を同様に付加することによって得ることもできる（工程a'）。

#### 【0014】

工程bは、化合物（V）をジメチルスルホキシド（DMSO）の活性化剤存在下、DMSO酸化することにより、式（VI）で示される化合物〔以下、化合物（VI）という。〕を得る工程である。DMSO酸化は、公知の方法により行うことができ、例えばDMSO単独、あるいはDMSOと酸化反応を阻害しない溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼン、エーテルなど）の混合溶媒に溶解し、化合物（V）1モルに対し通常1～10倍モルのジイソプロピルエチルアミンを添加する。上記におけるDMSOの使用量は、化合物（V）1gに対し1～20mlである。上記DMSOの活性化剤としては、例えば三酸化硫黄ピリジン錯体、オキサリルクロリド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、無水酢酸などが有利に使用でき、特に三酸化硫黄ピリジン錯体が好適である。

#### 【0015】

工程cは、化合物（VI）を亜硫酸水素ナトリウムで処理した後、シアン化ナトリウムと反応させてシアノヒドリン体とし、このものを精製することなく酸またはアルカリ触媒存在下で加水分解し、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸をジアステレオマーの混合物とし、次いで、この $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸のアミノ基に上記したアミノ基の保護基を再度同様に付加し、式（VII）で示される化合物〔以下、化合物（VII）という。〕をジアステレオマーの混合物として得る工程である。

この加水分解は、酸（塩酸、硫酸、酢酸、ギ酸など）または、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなど）と共に加熱または、加熱還流下で行う。加熱温度は、約50～100℃程度である。溶媒は、有機溶媒（例えばジオキサン、テトラヒドロフランなど）と水の混合溶媒を好ましく用いることができる。

#### 【0016】

工程dは、化合物（VII）を様々なアミンと縮合させて式（VIII）で示される化合物〔以下、化合物（VIII）という。〕を得る工程である。

アミンとしては、目的とする化合物に即して適宜好ましいアミンを選択すればよく、例えばエチルアミン、プロピルアミン、シクロプロピルアミン、ブチルアミン、シクロブチルアミン、メトキシエチルアミン、2-フェノキシエチルアミン、2-アミノインダン、2,2,2-トリフルオロエチルアミンなどが挙げられる。

上記縮合は、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩およびN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水縮合剤の存在下で行うことが好ましい。縮合反応に使用される有機溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、DMSO、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は、氷冷下から室温の範囲である。

#### 【0017】

工程eは、化合物（VIII）を塩酸酸性下でアミノ保護基の脱離反応により式（IX）で示されるアミン塩酸塩〔以下、化合物（IX）という。〕を得る工程である。アミノ保護基の脱離反応は、慣用的方法、たとえば、通常使用される有機溶媒に溶解し、酸の存在下攪拌することによりアミノ保護基を脱離することができる。酸としては塩酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。また、市販されている塩酸の酢酸エチル溶液もしくはジオキサン溶液などを用いて脱離することもできる。反応温度は、

氷冷下から室温の範囲である。

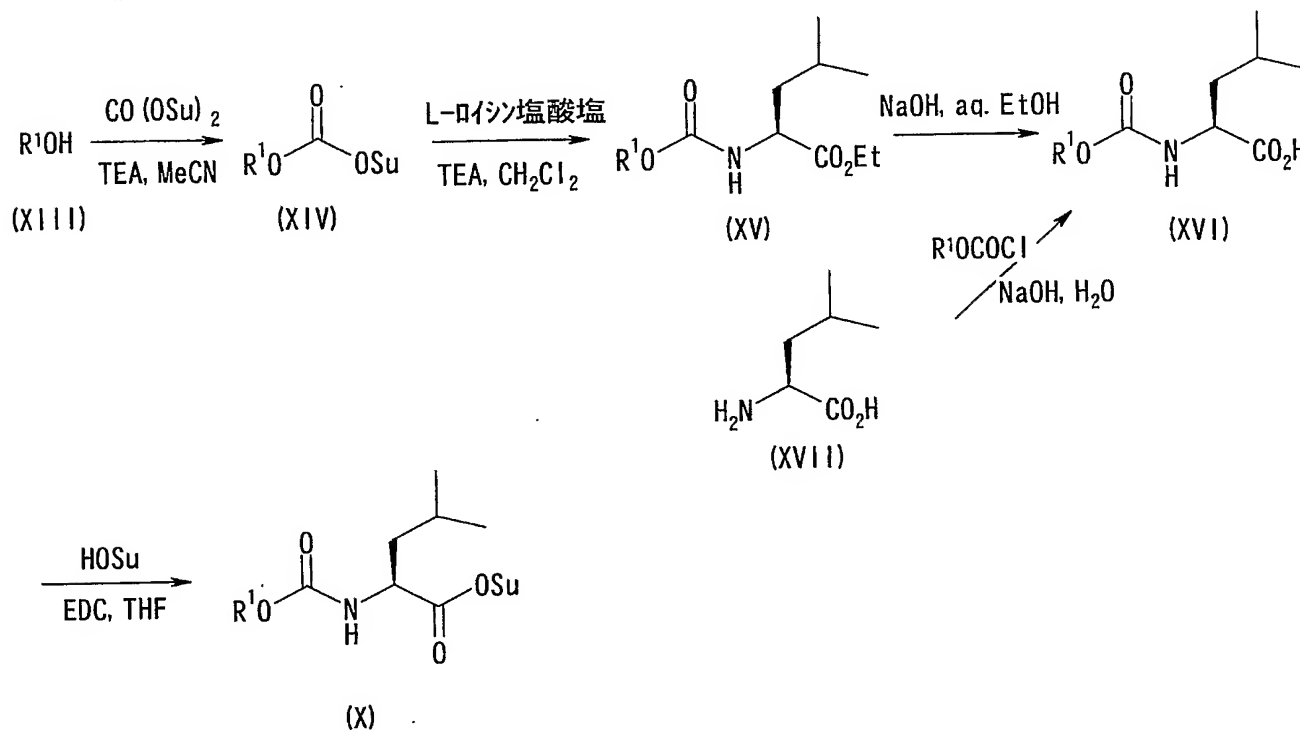
【0018】

工程 f は、化合物 (IX) と式 (X) で示される化合物〔以下、化合物 (X) という。〕をトリエチルアミン存在下に縮合することにより式 (XI) で示される化合物〔以下、化合物 (XI) という。〕を得る工程である。

【0019】

上記化合物 (X) は、下記の一般的な反応ルートに従い製造することができる。

【化5】



(式中、各記号は前記と同意義である。)

式 (XIII) で示されるアルコール〔以下、化合物 (XIII) という。〕と炭酸ジ (N-スクシンイミジル) とを反応させることにより式 (XIV) で示される混合炭酸エステル体とし、これをトリエチルアミン存在下、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩と縮合すると、式 (XV) で示される化合物が得られる。この化合物をアルカリでケン化することによって式 (XVI) で示される化合物〔以下、化合物 (XVI) という。〕が得られる。また、化合物 (XVI) は、L-ロイシンとクロロギ酸エステルを直接反応させることによって得ることもできる。得られた化合物 (XVI) はヒドロキシスクシンイミド (HOSu) と反応させ式 (X) で示されるスクシンイミドエステル体〔以下、化合物 (X) という。〕が製造できる。

【0020】

工程 g は、化合物 (XI) を酸化することによって式 (XII) で示される化合物〔以下、化合物 (XII) という。〕を得る工程である。該酸化方法としては、例えばクロム酸酸化に分類される二クロム酸ピリジニウム (PDC) 酸化、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) 酸化、ジョーンズ (Jones) 酸化、コリンズ (Collins) 酸化、または DMSO 酸化に分類されるスワン (Swern) 酸化、DMSO-三酸化硫黄ピリジン錯体による酸化、DMSO-ジシクロヘキシルカルボジイミドによる酸化、DMSO-塩化オキサリルによる酸化、またはデスマーチン試薬 (Desmarchin periodinane) を用いるデスマーチン酸化、次亜ハロゲン酸による酸化、N-ハロゲノカルボン酸アミドによる酸化など、自体公知の方法を使用することができるが、とりわけデスマーチン酸化が好ましい。デスマーチン酸化を用いて酸化する場合は、

化合物 (X I) を通常使用される有機溶媒に溶解し、デスーマーチン試薬を加えることができる。通常使用される有機溶媒としては、例えばジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタンである。デスーマーチン試薬の使用量は化合物 (X I) に対して約 1~約 20 倍モル当量で、好ましくは約 1~約 3 倍モル当量である。反応温度は、特に限定されず、氷冷下から室温付近である。このようにして得られる化合物 (X I I) は、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより公知の手段により単離精製することができる。

#### 【0021】

上記、各工程は、通常使用される反応に悪影響を与えない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒の存在下で行われる。反応に悪影響を与えない溶媒としては、例えばジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルが挙げられる。

#### 【0022】

上記方法によって製造される一般式 (I) で表される化合物としては、例えば (1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 1)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 (3 S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル (化合物 2)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸テトラヒドロ-4 H-ピラン-4-イルエステル (化合物 3)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 4)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)-2, 3-ジオキソプロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 (3 S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル (化合物 5)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2, 3-ジオキソプロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸テトラヒドロ-4 H-ピラン-4-イルエステル (化合物 6)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(プロピルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 7)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(シクロブチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 8)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ-2, 3-ジオキソプロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 9)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(2, 2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 10)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(2-インダニルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 11)、(1 S)-1-((1 S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(2-メトキシエチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 12)、(1 S)-1-((1 S)-2, 3-ジオキソ-3-エチルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 13)、(1 S)-1-((1 S)-2, 3-ジオキソ-3-エチルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸

(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物14)、((1S)-1-((1S)-2,3-ジオキソ-3-シクロプロピルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物15)、((1S)-1-((1S)-2,3-ジオキソ-3-シクロプロピルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物16)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル(化合物17)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルエステル(化合物18)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルエステル(化合物19)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸14-メトキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルエステル(化合物20)、((1S)-1-((1S)-2,3-ジオキソ-1-(2-メチルプロピル)-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物21)、((1S)-1-((1S)-2,3-ジオキソ-1-(2-メチルプロピル)-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル(化合物22)、  
などが挙げられる。好ましくは、化合物4、化合物17、化合物18、化合物19である。

これら本発明化合物は文献未載の新規化合物であり、後記試験例に示すように優れたカルパイン阻害活性を有するため、それらを有効成分として、必要により後記の担体などを組み合わせることにより、カルパイン阻害剤としての医薬として有用である。

#### 【0023】

本発明化合物を含有する医薬は、哺乳動物(例えばヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)のカルパインが関与する疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症(例えば黄斑部浮腫、網膜剥離、視神経炎、視野異常、光覚異常、色覚異常など)、血管新生を伴う疾患などの予防または治療剤として有用である。

また、本発明化合物は組織移行性および吸収性に優れ、かつ毒性も非常に低く安全性にも優れている。

本発明化合物を含有する医薬は全身的または局所的に投与される。全身的には経口投与の他、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射など非経口的にも投与される。局所的には、皮膚、粘膜、鼻内、眼内などに投与される。

#### 【0024】

本発明化合物を含有する医薬の製剤形態としては、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、坐剤などの固形剤、およびシロップ剤、注射剤、点眼剤、点鼻剤などの液剤などが挙げられる。顆粒および錠剤として製造する場合には、医薬上許容される添加剤、例えば賦形剤(乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、結晶セルロースなど)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウムなど)、崩壊剤(デンプン、カルメロースナトリウム、炭酸カルシウムなど)、結合剤(デンプン糊液、ヒドロキシプロピルセルロース液、カルメロース液、アラビアゴム液、ゼラチン液、アルギン酸ナトリウム液など)などを用いることにより任意の剤形を製造することができる。また、顆粒剤および錠剤には、適当なコーティング剤(ゼラチン、白糖、アラビアゴム、カルナバロウな

ど)、腸溶性コーティング剤(例えば酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなど)などで剤皮を施してもよい。

#### 【0025】

カプセル剤として製造する場合には、公知の賦形剤、例えば流動性と滑沢性を向上させるためのステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクまたは軽質無水ケイ酸、加圧流動性のための結晶セルロースや乳糖、或いは上記崩壊剤などを適宜選択し、本発明化合物と均等に混和または粒状、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものをカプセルに充填するか、適当なカプセル基剤(ゼラチンなど)にグリセリンまたはソルビトールなど加えて塑性を増したカプセル基剤で被包成形してもよい。これらカプセル剤には必要に応じて、着色剤、保存剤[二酸化イオウ、パラベン類(パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル)]などを加えることができる。カプセル剤は、通常のカプセル剤の他、腸溶性コーティングカプセル剤、胃内抵抗性カプセル剤、放出制御カプセル剤とすることもできる。腸溶性カプセル剤とする場合、腸溶性コーティング剤でコーティングした本発明化合物または本発明化合物に上記の適当な賦形剤を添加したものを通常のカプセルに充填する。あるいは、腸溶性コーティング剤でコーティングしたカプセル、もしくは腸溶性高分子を基剤として成形したカプセルに本発明化合物または本発明化合物に上記の適当な賦形剤を添加したものの充填することができる。

坐剤として製造する場合には、坐剤基剤(例えばカカオ脂、マクロゴールなど)を適宜選択して使用することができる。

シロップ剤として製造する場合には、例えば安定剤(エデト酸ナトリウムなど)、懸濁化剤(アラビアゴム、カルメロースなど)、矯味剤(単シロップ、ブドウ糖など)、芳香剤などを適宜選択して使用することができる。

#### 【0026】

注射剤、点眼剤または点鼻剤として製造する場合、医薬上許容される添加剤、例えば等張化剤(塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ホウ砂、ブドウ糖、プロピレングリコールなど)、緩衝剤(リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸緩衝液、イプシロンアミノカプロン酸緩衝液など)、保存剤(パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂など)、増粘剤(ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなど)、安定化剤(亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシルエンなど)、pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸など)などを適宜添加した溶液に、本発明化合物を溶解または分散することによって製造することができる。

#### 【0027】

上記注射剤、点眼剤および点鼻剤における添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよく、等張化剤は、通常、浸透圧が約229~約343mOsmとなるよう、約0.5~約5.0w/v%を添加するのが好ましい。また、緩衝剤は約0.01~約2.0w/v%程度、増粘剤は約0.01~約1.0w/v%程度、安定化剤は約0.001~約1.0w/v%程度添加するのが好ましい。pH調整剤は、適宜添加し、通常pH約3~約9、好ましくは約4~約8になるように添加する。

#### 【0028】

本発明化合物の投与量は対象となる疾患、症状、投与対象、投与方法などにより異なるが、例えば内服剤として成人に投与する場合は、1日数回、1回量約1~約200mg、好ましくは約10~100mgである。また、注射剤として成人に投与する場合は、1日

1回、約0.1～約50mg、好ましくは約1～約30mgである。また、局所的に目に使用する場合には、本発明化合物を通常約0.001～約1.0w/v%、好ましくは約0.01～約0.5w/v%含有する点眼液を、1回約20～約50 $\mu$ L、1日数回点眼するのがよい。

#### 【実施例】

##### 【0029】

本発明を以下の参考例、実施例、試験例および製剤例に従いさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

なお、実施例で述べる化合物の分析値において、融点はYanaco社製MP-500 V型（補正なし）を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトル（NMR）はVarian製Gemini 2000型（300MHz）を用いて測定した。マトリックス支援イオン化-飛行時間型マスペクトル（MALDI-TOF MS）は、PerSeptive社製Voyager DE質量分析装置を用いて測定し、質量数は標準物質（ $\alpha$ -シアノー4-ヒドロキシ桂皮酸）で補正した。

##### 【0030】

###### 【参考例1】

(1) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

L-ロイシン(25g, 0.19mol)を2M水酸化ナトリウム水溶液(0.12L)に溶解し、この溶液にクロロギ酸2-メトキシエチルエステル(30g, 0.22mol)と1M水酸化ナトリウム水溶液を氷冷条件下で同時にゆっくりと加えた。この溶液を室温で18時間攪拌した後、水(600mL)を加え希釈し、ジエチルエーテル(2 $\times$ 200mL)で洗浄した。水層をアイスバスで冷却し、6M塩酸を加えることでpH3に調整した。この溶液を酢酸エチル(5 $\times$ 150mL)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮しN-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシン(41g, 92%)を無色オイル状物として得た。

(2) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシン(20g, 86mmol)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(13g, 0.11mmol)をテトラヒドロフラン(200mL)に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(21g, 0.11mol)のジクロロメタン(200mL)懸濁液を加えた。この溶液を室温で18時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(300mL)で溶解し、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮し表題化合物(27g, 95%)を無色オイル状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (d, 3H,  $J=6.6$ ), 0.93 (d, 3H,  $J=6.6$ ), 1.57-1.84 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.51 (t, 2H,  $J=4.7$ ), 4.10 (t, 2H,  $J=4.7$ ), 4.40 (m, 1H), 8.04 (d, 1H,  $J=8.1$ ).

##### 【0031】

###### 【参考例2】

(1) N-(((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン(1.0g, 11mmol)のアセトニトリル(50mL)溶液を攪拌しながら、N, N'-ジスクシンイミジルカルボナート(4.3g, 17mmol)とトリエチルアミン(4.4g, 17mmol, 4.8mL)を室温に加えた。この溶液を室温で18時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮しN-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフランニルカルボナート(2.6g)を定量的に褐色オイル状物として得た。

(2) L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 (2.7 g, 14 mmol) とトリエチルアミン (2.9 g, 28 mmol) のジクロロメタン溶液 (50 mL) にN-スクシンイミジル (3S)-3-テトラヒドロフランカルボナート (2.6 g, 11 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を加えた。この反応液を室温で18時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (200 mL) で溶解し、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄しN-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステル (3.1 g, 98%) を白色固体として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステル (2.9 g, 11 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液 (33 mL) を加えた。この溶液を氷冷下で3時間攪拌した後、塩酸を加えることでpH3に調整した。エタノールを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン混液で結晶化しN-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシン (2.6 g, 85%) を無色結晶として得た。

融点: 94.9-96.0°C.

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンの代わりにN-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (d, 3H, J=6.0), 0.92 (d, 3H, J=6.3), 1.55-1.82 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 3.64-3.84 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, J=7.8).

#### 【0032】

##### 【参考例3】

N-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシン  
N-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりに4-ヒドロキシテトラヒドロ-4H-ピランを用いて参考例2(1)と同様の反応を行い、N-スクシンイミジルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルカルボナートを褐色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル (3S)-3-テトラヒドロフランカルボナートの代わりにN-スクシンイミジルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルカルボナートを用いて参考例2(2)と同様の反応を行い、N-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを無色固体として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを用いて参考例2(3)と同様の反応を行い、N-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを無色固体として得た。

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンの代わりにN-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (d, 3H, J=6.0), 0.92 (d, 3H, J=6.3), 1.43-1.93 (m, 7H), 2.80 (s, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 7.94 (d, 1H, J=7.8).

#### 【0033】



## 〔参考例 4〕

N-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりにジエチレングリコールモノメチルエーテルを用いて参考例 2 (1) と同様の反応を行い、5-メトキシ-3-オキサペンチルN-スクシンイミジルカルボナートを無色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりに5-メトキシ-3-オキサペンチルN-スクシンイミジルカルボナートを用いて参考例 2 (2) と同様の反応を行い、N-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N-(((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを用いて参考例 2 (3) と同様の反応を行い、N-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを無色オイル状物として得た。

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンの代わりにN-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを用いて参考例 1 (2) と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90 (dd, 6H,  $J=9.5$ , 6.5), 1.56-1.80 (m, 3H), 2.80 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.08-4.11 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J=7.8$ ).

## 【0034】

## 〔参考例 5〕

N-((8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりにトリエチレングリコールモノメチルエーテルを用いて参考例 2 (1) と同様の反応を行い、8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルN-スクシンイミジルカルボナートを無色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりに8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルN-スクシンイミジルカルボナートを用いて参考例 2 (2) と同様の反応を行い、N-((8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N-(((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを用いて参考例 2 (3) と同様の反応を行い、N-((8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを無色オイル状物として得た。

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンの代わりにN-((8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを用いて参考例 1 (2) と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (d, 3H,  $J=6.3$ ), 0.92 (d, 3H,  $J=6.3$ ), 1.56-1.82 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.52 (m, 6H), 3.59 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 8.06 (d, 1H,  $J=7.8$ ).

## 【0035】

## 〔参考例 6〕

N-((11-メトキシ-3, 6, 9-トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル)



—L—ロイシンN—ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S) — 3—ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりにテトラエチレングリコールモノメチルエーテルを用いて参考例 2 (1) と同様の反応を行い、11—メトキシ—3, 6, 9—トリオキサウンデカニルN—スクシンイミジルカルボナートを無色オイル状物として得た。

(2) N—スクシンイミジル (3S) — 3—テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりに11—メトキシ—3, 6, 9—トリオキサウンデカニルN—スクシンイミジルカルボナートを用いて参考例 2 (2) と同様の反応を行い、N—((11—メトキシ—3, 6, 9—トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N—((3S) — テトラヒドロフラン—3—イルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンエチルエステルの代わりにN—((11—メトキシ—3, 6, 9—トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンエチルエステルを用いて参考例 2 (3) と同様の反応を行い、N—((11—メトキシ—3, 6, 9—トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンを無色オイル状物として得た。

(4) N—((2—メトキシエトキシ)カルボニル)—L—ロイシンの代わりにN—((11—メトキシ—3, 6, 9—トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンを用いて参考例 1 (2) と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91 (dd, 6H,  $J=9.3$ , 6.3), 1.56–1.77 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.41–3.44 (m, 2H), 3.49–3.52 (m, 10H), 3.59 (t, 2H,  $J=4.7$ ), 4.08–4.11 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 8.06 (d, 1H,  $J=7.8$ ).

【0036】

[参考例 7]

N—((14—メトキシ—3, 6, 9, 12—テトラオキサテトラデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンN—ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S) — 3—ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりにペンタエチレングリコールモノメチルエーテルを用いて参考例 2 (1) と同様の反応を行い、14—メトキシ—3, 6, 9, 12—テトラオキサテトラデカニルN—スクシンイミジルカルボナートを無色オイル状物として得た。

(2) N—スクシンイミジル (3S) — 3—テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりに14—メトキシ—3, 6, 9, 12—テトラオキサテトラデカニルN—スクシンイミジルカルボナートを用いて参考例 2 (2) と同様の反応を行い、N—((14—メトキシ—3, 6, 9, 12—テトラオキサテトラデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N—((3S) — テトラヒドロフラン—3—イルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンエチルエステルの代わりにN—((14—メトキシ—3, 6, 9, 12—テトラオキサテトラデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンエチルエステルを用いて参考例 2 (3) と同様の反応を行い、N—((14—メトキシ—3, 6, 9, 12—テトラオキサテトラデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンを無色オイル状物として得た。

(4) N—((2—メトキシエトキシ)カルボニル)—L—ロイシンの代わりにN—((14—メトキシ—3, 6, 9, 12—テトラオキサテトラデカニルオキシ)カルボニル)—L—ロイシンを用いて参考例 1 (2) と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (d, 3H,  $J=6.6$ ), 0.92 (d, 3H,  $J=6.3$ ), 1.57–1.82 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.51 (m, 14H), 3.

. 59 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, J=7.8).

【0037】

[参考例8]

(3S)-3-アミノ-N-エチル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタナミド塩酸塩  
(1) L-フェニルアラニノール (50g, 66mmol) のテトラヒドロフラン (1.3L) と水 (630mL) の溶液にジ-tert-ブチルジカルボナート (140g, 0.67mol) のテトラヒドロフラン (500mL) 溶液と1M水酸化ナトリウム水溶液 (660mL) を氷冷条件下で同時にゆっくりと加えた。この溶液を室温で18時間攪拌し、有機溶媒を減圧留去した後、酢酸エチル (1L) を加えた。この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル/ヘキサン (1:10) 混液から再結晶しN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノール (70g, 84%) を無色結晶として得た。

(2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノール (69g, 0.28mol) をDMSO (280mL) とジクロロメタン (140mL) に溶解し、この溶液をアイスバスで冷却した。そこへ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (110g, 0.82mol) と精製した三酸化イオウピリジン錯体の (130g, 0.82mol) のDMSO (100mL) 懸濁液を加えた。この溶液を氷冷下で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで (1.5L) で希釈し、1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン混液から結晶化しN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノール (53g, 77%) を無色結晶として得た。

(3) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノール (17g, 67mmol) をメタノール (100mL) に溶解し、この溶液を5°Cに冷却した。亜硫酸水素ナトリウム (7.0g, 67mmol) を水 (150mL) に溶解し、5°Cに冷却した。この溶液をアルデヒド溶液に加え5°Cで18時間攪拌した。青酸ナトリウム (4.0g, 81mmol) を水 (100mL) に溶かし、酢酸エチル (300mL) とともに上記の反応液へ加えた。この反応液を室温で5時間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮し、シアノヒドリン体を無色オイル状物として得た。このシアノヒドリン体をジオキサン (250mL) と濃塩酸 (250mL) に溶解し、これにアニソール (10mL) を加えた。この溶液を18時間緩やかに還流した。この反応液を室温に冷却後、減圧濃縮し褐色半固状物質を得た。これを水 (100mL) に溶解し、ジエチルエーテル (3×50mL) で洗浄した。水層をDowex 50X8カラム (100-200mesh, H<sup>+</sup>型; 25×1.8cm) に付し、pH5.5になるまで水で洗浄し、2Mアンモニウム水 (約1.5L) で溶出した。溶出したアンモニウム水を減圧濃縮して(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (12g, 88%) を白色固体として得た。

(4) (3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (11g, 56.34mmol) を1M水酸化ナトリウム水溶液 (70mL) に溶解し、この溶液にジ-tert-ブチルジカルボナート (12g, 57mmol) のジオキサン (70mL) 溶液を加えた。この溶液を、1M水酸化ナトリウム水溶液を適宜加えることでpH10~11に保持しながら、室温で18時間攪拌した。そこへ、水 (600mL) を加え希釈し、ジエチルエーテル (2×200mL) で洗浄した。この水層をアイスバスで冷却しながら、1M塩酸を加えることによりpH2に調整し、ジエチルエーテル (3×250mL) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、濃縮し(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (12g, 72%) を無色固体のジアステレオマーの混合物として得た。

(5) (3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (6.3g, 21mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3

0 g, 22.4 mmol) を DMF (45 mL) に溶解し、アイスバスで冷却した。こ  
こへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (4.6  
g, 24 mmol) を加えた後、さらにエチルアミン水溶液 (3.0 mL) を加えた。こ  
の溶液を 18 時間攪拌した。この溶液を酢酸エチル (200 mL) で希釈した後、1 M 塩  
酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
脱水後、減圧濃縮し ((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-  
オキソプロピル) カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (5.8 g, 84%)  
を白色固体として得た。

(6) ((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ  
プロピル) カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (5.5 g, 17 mmol) を  
4 N 塩酸/ジオキサン溶液 (65 mL) に溶解し、この溶液を室温で 3 時間攪拌した。こ  
の溶液を減圧濃縮して表題化合物 (4.4 g) を定量的に白色固体として得た。

融点: 162.8-163.3°C. (Major),  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.02 (t, 3H,  $J=7.2$ ), 2.93 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 6.75 (d, 1H,  $J=6.0$ ), 7.19-7.37 (m, 5H), 8.08 (m, 1H), 8.17 (br s, 3H). (Minor),  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.97 (t, 3H,  $J=7.4$ ), 2.80 (d, 2H,  $J=6.9$ ), 3.00 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 6.53 (d, 1H,  $J=5.4$ ), 7.19-7.37 (m, 5H), 8.03 (t, 1H,  $J=5.7$ ), 8.17 (br s, 3H).

#### 【0038】

##### [参考例 9]

(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタナミ  
ド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにシクロプロピルアミンを用いて参考例 8 (5) と同様の  
反応を行い、((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-  
3-オキソプロピル) カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得  
た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル  
) カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに ((1S)-1-ベンジル-  
3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル) カルバミン酸 1, 1-  
ジメチルエチルエステルを用いて参考例 8 (6) と同様の反応を行い、表題化合物を白  
色固体として得た。

融点: 162.9-163.3°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.44 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 2.50 (m, 0.5H), 2.65 (m, 0.5H), 2.82 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 2.94 (m, 1H), 3.60 (m, 0.5H), 3.70 (m, 0.5H), 3.87 (m, 0.5H), 4.26 (d, 0.5H,  $J=2.4$ ), 6.45 (br s, 0.5H), 6.69 (br s, 0.5H), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.99 (d, 0.5H,  $J=4.2$ ), 8.08 (br s, 1.5H), 8.09 (d, 0.5H,  $J=4.5$ ), 8.23 (br s, 1.5H).

#### 【0039】

##### [参考例 10]

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-プロピルブタナミド塩酸  
塩

エチルアミン水溶液の代わりにプロピルアミンを用いて参考例 8 (5) と同様の反応を  
行い、((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(プロピルアミノ  
) プロピル) カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル

) カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに ((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(プロピルアミノ)プロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例 8 (6) と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点: 127.8-129.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82 (m, 3H), 1.35-1.47 (m, 2H), 2.82 (m, 0.5H), 2.95 (m, 3H), 3.09 (m, 0.5H), 3.58 (m, 0.5H), 3.70 (m, 0.5H), 3.92 (m, 0.5H), 4.31 (m, 0.5H), 6.55 (d, 0.5H,  $J=4.8$ ), 6.77 (d, 0.5H,  $J=6.6$ ), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.98-8.15 (m, 2.5H), 8.24 (br s, 1.5H).

#### 【0040】

参考例 11.

(3S)-3-アミノ-N-シクロブチル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにシクロブチルアミンを用いて参考例 8 (5) と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-3-シクロブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに ((1S)-1-ベンジル-3-シクロブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例 8 (6) と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点: 162.5-163.7°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.59 (m, 2H), 1.88-2.18 (m, 4H), 2.80 (d, 1H,  $J=6.6$ ), 2.91 (m, 1H), 3.58 (m, 0.5H), 3.69 (m, 0.5H), 3.87 (m, 0.5H), 4.08 (m, 0.5H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.50 (d, 0.5H,  $J=5.4$ ), 6.72 (d, 0.5H,  $J=6.0$ ), 7.21-7.33 (m, 5H), 8.05 (br s, 1.5H), 8.19 (d, 0.5H,  $J=7.8$ ), 8.20 (br s, 1.5H), 8.29 (d, 0.5H,  $J=8.1$ ).

#### 【0041】

[参考例 12]

(3S)-3-アミノ-N-ブチル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタナミド塩酸塩  
エチルアミン水溶液の代わりにブチルアミンを用いて参考例 8 (5) と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに ((1S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例 8 (6) と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点: 141.0-141.4°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86 (m, 3H), 1.16-1.47 (m, 4H), 2.80 (m, 0.5H), 2.99 (m, 3H), 3.13 (m, 0.5H), 3.57 (m, 0.5H), 3.70 (m, 0.5H), 3.92 (m, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 6.53 (br s, 0.5H), 6.77 (d, 0.5H,  $J=6.6$ ), 7.19-7.39 (m, 5H), 7.97-8.15 (m, 2.5H), 8.22 (s, 1.5H).

#### 【0042】

[参考例 13]

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりに2,2,2-トリフルオロエチルアミンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点: 103.0-108.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.71-2.85 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.60-3.82 (m, 2.5H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.45 (m, 0.5H), 6.75 (d, 0.5H, J=5.7), 6.98 (d, 0.5H, J=6.3), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.12 (br s, 1.5H), 8.25 (br s, 1.5H), 8.70 (m, 1H).

#### 【0043】

[参考例14]

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-インダニル)-4-フェニルブタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりに2-アミノインダンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-3-(2-インダニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-1-ベンジル-3-(2-インダニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-インダニル)-4-フェニルブタナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点: 183.0-184.8°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.76-2.96 (m, 4H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.62 (m, 0.5H), 3.74 (m, 0.5H), 3.92 (m, 0.5H), 4.25-4.39 (m, 1H), 4.49 (m, 0.5H), 6.48 (d, 0.5H, J=5.7), 6.72 (d, 0.5H, J=5.7), 7.13-7.35 (m, 9H), 8.15 (m, 3.5H), 8.26 (d, 0.5H, J=7.2).

#### 【0044】

[参考例15]

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-4-フェニルブタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにメトキシエチルアミンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエチル)-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエチル)-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、(3S)-3-

ーアミノー2ーヒドロキシーNー(2ーメトキシエチル)ー4ーフェニルブタナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点: 113.9-117.7℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.82 (d, 1H,  $J=6.6$ ), 2.95 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.22 (s, 1.5H), 3.23 (s, 1.5H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.57 (m, 0.5H), 3.70 (m, 0.5H), 3.92 (m, 0.5H), 4.32 (m, 0.5H), 6.59 (d, 0.5H,  $J=4.5$ ), 6.87 (d, 0.5H,  $J=6.0$ ), 7.22-7.36 (m, 5H), 7.92 (t, 0.5H,  $J=5.7$ ), 7.98 (t, 0.5H,  $J=5.1$ ), 8.09 (br s, 1.5H), 8.24 (br s, 1.5H).

【0045】

[参考例16]

(3S)ー3ーアミノーNーエチルー2ーヒドロキシー5ーフェニルペンタナミド塩酸塩

(1) BocーLーホモフェニルアラニン (20g, 72mmol) のジメトキシエタン (100mL) 溶液にNーメチルモルホリン (7.2g, 72mmol) とクロロギ酸イソブチル (9.8g, 72mmol) を氷冷条件下で加えた。攪拌1時間後、反応液をろ過し、ろ液をアイスバスで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (4.1g, 107mmol) の水溶液 (10mL) を加え、さらに水 (300mL) を加えた。生じた沈殿物をろ取して、これを水およびメタノールで洗浄しNー(tertーブトキシカルボニル)ーLーホモフェニルアラニノール (15g, 79%) を無色結晶として得た。

(2) Nー(tertーブトキシカルボニル)ーLーフェニルアラニノールの代わりにNー(tertーブトキシカルボニル)ーLーホモフェニルアラニノールを用いて参考例8(2)と同様の反応を行い、Nー(tertーブトキシカルボニル)ーLーホモフェニルアラニノールを無色オイル状物として得た。

(3) Nー(tertーブトキシカルボニル)ーLーフェニルアラニノールの代わりにNー(tertーブトキシカルボニル)ーLーホモフェニルアラニノールを用いて参考例8(3)と同様の反応を行い、(3S)ー3ーアミノー2ーヒドロキシー5ーフェニルペンタン酸を白色固体として得た。

(4) (3S)ー3ーアミノー2ーヒドロキシー4ーフェニル酪酸の代わりに(3S)ー3ーアミノー2ーヒドロキシー5ーフェニルペンタン酸を用いて参考例8(4)と同様の反応を行い、(3S)ー3ー(tertーブトキシカルボニルアミノ)ー2ーヒドロキシー5ーフェニルペンタン酸を無色オイル状物として得た。

(5) (3S)ー3ー(tertーブトキシカルボニルアミノ)ー2ーヒドロキシー4ーフェニル酪酸の代わりに(3S)ー3ー(tertーブトキシカルボニルアミノ)ー2ーヒドロキシー5ーフェニルペンタン酸を用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)ー3ーエチルアミノー2ーヒドロキシー3ーオキソー1ー(フェニルエチル)プロピル)カルバミン酸1, 1ージメチルエチルエステルを白色固体として得た。

(6) ((1S)ー1ーベンジルー3ーエチルアミノー2ーヒドロキシー3ーオキソプロピル)カルバミン酸1, 1ージメチルエチルエステルの代わりに((1S)ー3ーエチルアミノー2ーヒドロキシー3ーオキソー1ー(フェニルエチル)プロピル)カルバミン酸1, 1ージメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、(3S)ー3ーアミノーNーエチルー2ーヒドロキシー5ーフェニルペンタナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点: 134.4-134.9℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.99-1.06 (m, 3H), 1.65-1.96 (m, 2H), 2.54-2.76 (m, 2H), 3.07-3.23 (m, 2H), 4.15 (br s, 0.5H), 4.25 (br s, 0.5H), 6.44 (br s, 0.5H), 6.55 (br s, 0.5H), 7.17-7.33 (m, 5H), 7.99 (br s, 1.5H), 8.15 (t, 1H,  $J=6.2$ ), 8.23 (br s, 1.5H).

## 【0046】

## 〔参考例 17〕

(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-5-フェニルペンタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにシクロプロピルアミンを用いて参考例 16 (5) と同様の反応を行い、((1S)-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例 16 (6) と同様の反応を行い、(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-5-フェニルペンタナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点: 140.2-141.3°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.46-0.64 (m, 4H), 1.64-1.99 (m, 2H), 2.54-2.78 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 4.13 (br s, 0.5H), 4.26 (br s, 0.5H), 6.37 (br s, 0.5H), 6.51 (br s, 0.5H), 7.17-7.33 (m, 5H), 8.05 (br s, 1.5H), 8.15 (d, 0.5H, J=4.5), 8.20 (d, 0.5H, J=4.8), 8.27 (br s, 1.5H).

## 【0047】

## 〔参考例 18〕

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチル-N-(2-フェノキシエチル)ヘキサナミド塩酸塩

(1) L-フェニルアラニノールの代わりにL-ロイシノールを用いて、参考例 8 (1) と同様の反応を行い、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシノール (70g, 84%) を無色オイル状物として得た。

(2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノールの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシノールを用いて参考例 8 (2) と同様の反応を行い、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシナールを無色オイル状物として得た。

(3) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナールの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシナールを用いて参考例 8 (3),

(4) と同様の反応を行い、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸を無色オイル状物として得た。

(4) (3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の代わりに(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸を用い、エチルアミン水溶液の代わりに2-フェノキシエチルアミンを用いて参考例 8 (5) と同様の反応を行い、((1S)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(5) ((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例 8 (6) と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点: 93.6-96.2°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.71-0.89 (m, 6H), 1.35-1.47 (m, 2H), 1.72 (m, 1H)

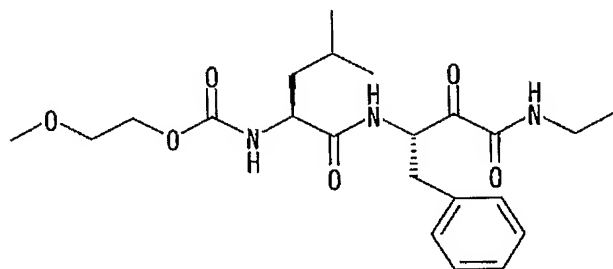
, 3.48-3.54 (m, 4H), 4.00-4.07 (m, 2H), 4.12 (d, 0.5H,  $J=3.6$ ), 4.33 (d, 0.5H,  $J=1.8$ ), 6.91-6.96 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.95 (br s, 1.5H), 8.19-8.29 (m, 2.5H).

## 【0048】

## 〔実施例1〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物1)

## 【化6】



参考例1の化合物(1.2g, 3.6mmol)と参考例8の化合物(1.0g, 4.0mmol)のDMF溶液にトリエチルアミン(1.1g, 11mmol)を加えた。この溶液を室温で18時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶解し、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン(1:9)混液で洗浄し((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(0.75g, 47%)を白色固体として得た。

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(0.7g, 1.6mmol)のジクロロメタン(70mL)溶液にデス・マーチン試薬(1.0g, 2.4mmol)を加えた。この溶液を室温で18時間攪拌した。そこへ、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(35mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(35mL)を加え、この溶液を室温で30分攪拌した。有機層を分離し、これを1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン混液で結晶化し表題化合物(0.62g, 88%)を無色結晶として得た。

融点: 138.0-138.3°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83 (d, 3H,  $J=7.5$ ), 0.85 (d, 3H,  $J=7.2$ ), 1.04 (t, 3H,  $J=7.1$ ), 1.35 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (t, 2H,  $J=4.5$ ), 4.04 (m, 3H), 5.19 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 6H), 8.24 (d, 1H,  $J=7.2$ ), 8.70 (m, 1H). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 458.2267, 実測値, 458.2361.

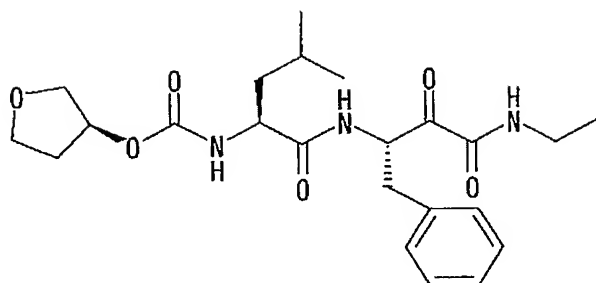
## 【0049】

## 〔実施例2〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物2)



## 【化 7】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 2 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

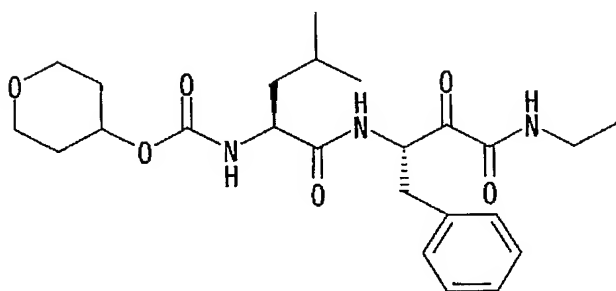
融点: 158.9-160.7°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83 (d, 3H,  $J=6.6$ ), 0.85 (d, 3H,  $J=6.9$ ), 1.04 (t, 3H,  $J=7.1$ ), 1.35 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.61-3.78 (m, 4H), 4.01 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 6H), 8.22 (d, 1H,  $J=7.2$ ), 8.69 (t, 1H,  $J=5.7$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 448.2447, 実測値, 448.2509.

## 【0050】

## 〔実施例 3〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルエステル (化合物 3)

## 【化 8】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 3 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

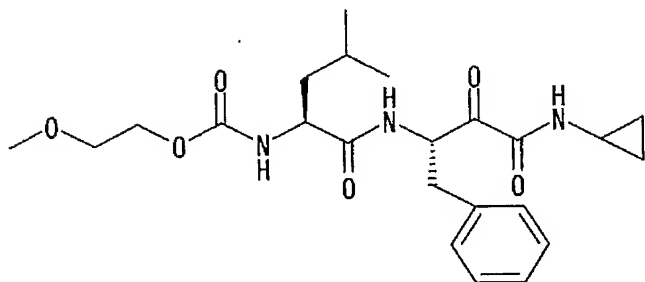
融点: 140.0-141.8°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84 (m, 6H), 1.04 (t, 3H,  $J=7.2$ ), 1.35 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 6H), 8.22 (d, 1H,  $J=7.2$ ), 8.69 (t, 1H,  $J=5.7$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 484.2424, 実測値, 484.2486.

## 【0051】

## 【実施例 4】

(1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 2-メトキシエチルエステル (化合物 4)

## 【化 9】



参考例 8 の化合物の代わりに参考例 9 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、(1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

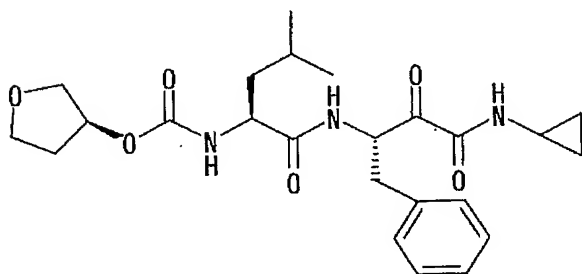
融点: 112.4-113.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.58 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.83 (d, 3H,  $J=6.6$ ), 0.85 (d, 3H,  $J=6.6$ ), 1.35 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.68-2.88 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (t, 2H,  $J=4.5$ ), 4.04 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 6H), 8.25 (d, 1H,  $J=7.2$ ), 8.73 (d, 1H,  $J=4.8$ ).  $\text{MALDI-TOF-MS}$ :  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 470.2267, 実測値, 470.2441.  $[\alpha]_D^{25} +6.3^\circ$  (c 0.20,  $\text{DMSO}$ )

## 【0052】

## 【実施例 5】

(1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)-2,3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 (3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル (化合物 5)

## 【化 10】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 2 の化合物を、参考例 8 の化合物の代わりに参考例 9 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、(1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 (3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点: 169.2-170.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.58 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.83 (d, 3H,  $J=8.1$ ), 0.85 (d, 3H,  $J=6.9$ ), 1.34 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.12 (m, 1

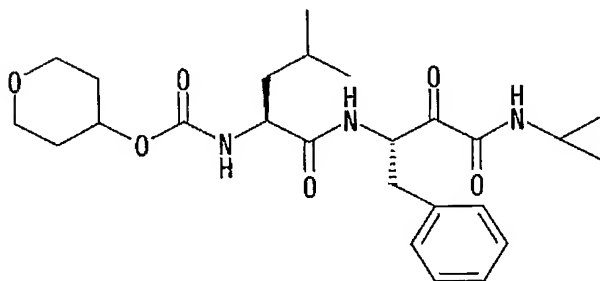
H), 3.61-3.80 (m, 4H), 4.02 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 8.24 (d, 1H, J=6.6), 8.74 (d, 1H, J=5.1). MALDI-TOF-MS:  $C_{24}H_{33}N_3O_6$  (M+Na)<sup>+</sup>, 482.2267, 実測値, 482.2586.

【0053】

〔実施例6〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2,3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルエステル(化合物6)

【化11】



参考例1の化合物の代わりに参考例3の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

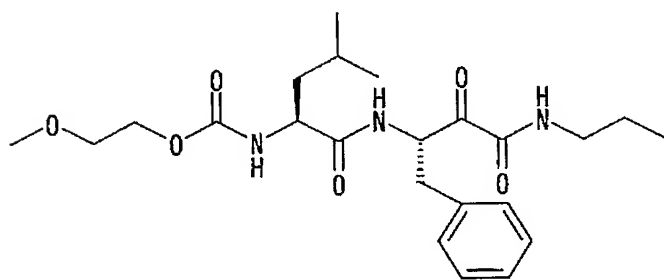
融点: 137.0-138.2°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.58 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.84 (m, 6H), 1.35 (m, 2H), 1.48 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 6H), 8.23 (d, 1H, J=6.9), 8.73 (d, 1H, J=5.4). MALDI-TOF-MS:  $C_{25}H_{35}N_3O_6$  (M+H)<sup>+</sup>, 474.2604, 実測値, 474.2643.

【0054】

〔実施例7〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(プロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物7)

【化12】



参考例8の化合物の代わりに参考例10の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(プロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸

2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

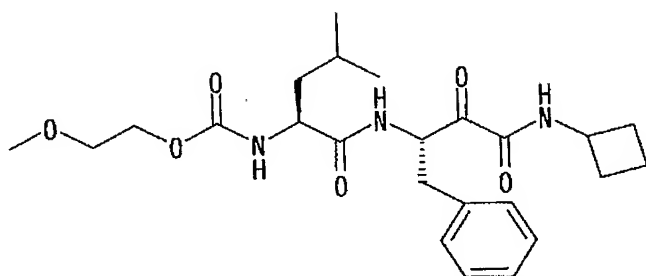
融点: 108.8-109.9°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  0.83 (m, 9H), 1.35 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H,  $J=14.0, 9.2$ ), 3.08 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.48 (t, 2H,  $J=4.4$ ), 4.04 (m, 3H), 5.19 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 6H), 8.24 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 8.68 (t, 1H,  $J=5.6$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 450.2604, 実測値, 450.2832.

【0055】

〔実施例8〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロブチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物8)

【化13】



参考例8の化合物の代わりに参考例11の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

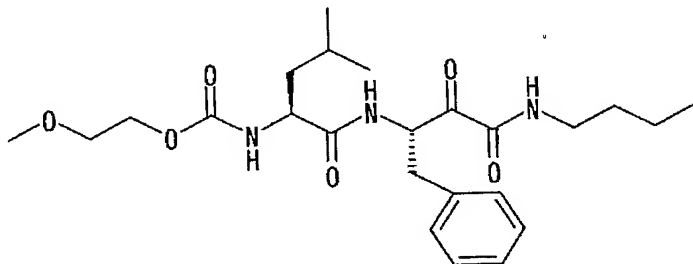
融点: 114.2-115.3°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  0.84 (m, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.49-1.72 (m, 3H), 2.10 (m, 4H), 2.81 (dd, 1H,  $J=13.8, 9.3$ ), 3.10 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 4.03 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 8.24 (d, 1H,  $J=7.2$ ), 8.91 (d, 1H,  $J=7.8$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 484.2424, 実測値, 484.2400.

【0056】

〔実施例9〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ-2,3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物9)

【化14】



参考例8の化合物の代わりに参考例12の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メ

トキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

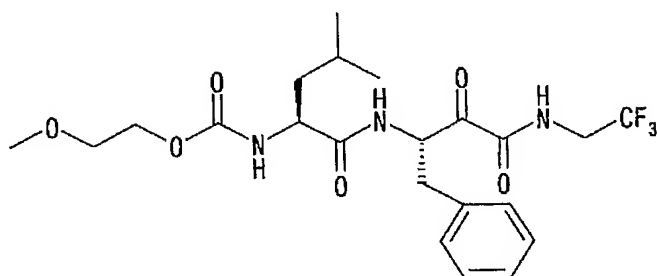
融点: 94.0-95.2°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85 (m, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H,  $J=13.8, 9.0$ ), 3.10 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (t, 2H,  $J=4.5$ ), 4.04 (m, 3H), 5.18 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 6H), 8.23 (d, 1H,  $J=6.6$ ), 8.67 (t, 1H,  $J=6.0$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 464.2760, 実測値, 464.2870.

【0057】

〔実施例10〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物10)

【化15】



参考例8の化合物の代わりに参考例13の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

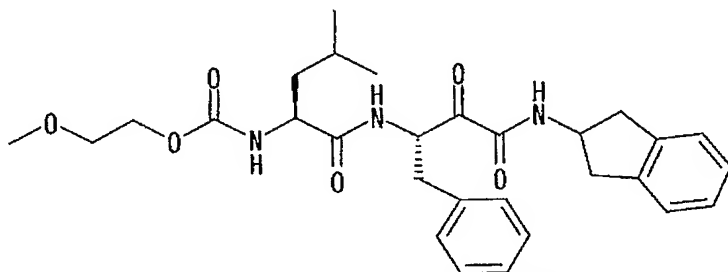
融点: 152.5-153.9°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84 (m, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H,  $J=14.0, 8.6$ ), 3.10 (dd, 1H,  $J=14.1, 4.8$ ), 3.25 (s, 3H), 3.48 (t, 2H,  $J=4.7$ ), 3.90 (m, 2H), 4.04 (m, 3H), 5.14 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 6H), 8.34 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 9.29 (m, 1H). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 490.2165, 実測値, 490.2434.

【0058】

〔実施例11〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(2-インダニルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物11)

【化16】



参考例8の化合物の代わりに参考例14の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い

、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(2-インダニルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

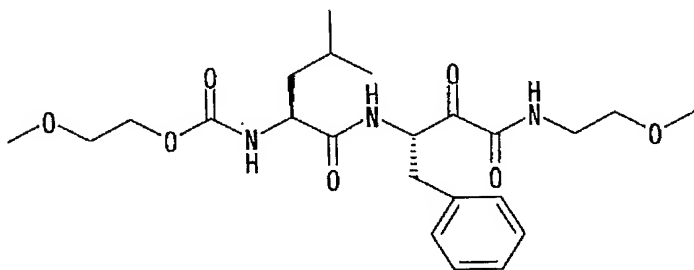
融点: 141.9-143.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83 (d, 3H,  $J=6.9$ ), 0.86 (d, 3H,  $J=6.9$ ), 1.36 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.80-2.96 (m, 3H), 3.10-3.18 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.47 (t, 2H,  $J=4.7$ ), 4.04 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.13-7.30 (m, 10H), 8.29 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 8.97 (d, 1H,  $J=7.2$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 524.2760, 実測値, 524.2810.

## 【0059】

## 〔実施例12〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(2-メトキシエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル (化合物12)

## 【化17】



参考例8の化合物の代わりに参考例15の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

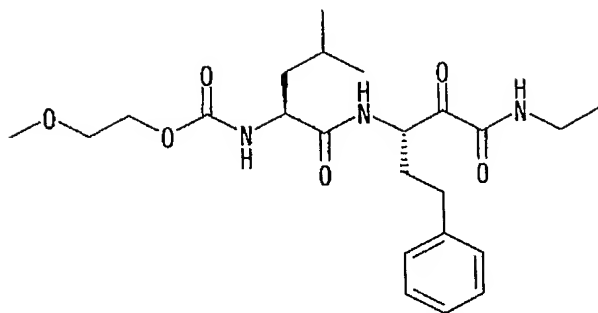
融点: 127.0-127.9°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83 (d, 3H,  $J=6.9$ ), 0.86 (d, 3H,  $J=6.9$ ), 1.35 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H,  $J=13.8, 9.0$ ), 3.11 (dd, 1H,  $J=14.0, 4.4$ ), 3.24 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.16-3.34 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.48 (t, 2H,  $J=4.5$ ), 4.04 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 6H), 8.21 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 8.66 (t, 1H,  $J=5.4$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 488.2373, 実測値, 488.2680.

## 【0060】

## 〔実施例13〕

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-3-エチルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル (化合物13)

## 【化18】



参考例 8 の化合物の代わりに参考例 16 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

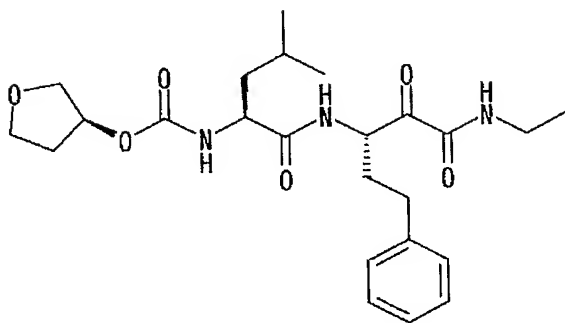
融点: 119.1-120.4°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.89 (t, 6H,  $J=6.3$ ), 1.03 (t, 3H,  $J=7.2$ ), 1.43 (t, 2H,  $J=7.2$ ), 1.61-1.85 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.49 (t, 2H,  $J=4.7$ ), 4.05-4.14 (m, 3H), 4.89 (m, 1H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.34 (d, 1H,  $J=8.4$ ), 8.33 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 8.65 (t, 1H,  $J=5.9$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 450.2604, 実測値, 450.2701.

## 【0061】

## 〔実施例 14〕

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-3-エチルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 (3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル (化合物 14)

## 【化19】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 2 の化合物を、参考例 8 の化合物の代わりに参考例 16 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 (3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点: 111.9-114.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.89 (t, 6H,  $J=6.3$ ), 1.03 (t, 3H,  $J=7.2$ ), 1.43 (t, 2H,  $J=7.4$ ), 1.60-1.91 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.56-2.76 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.63-3.82 (m, 4H), 4.02-4.13 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.09-5

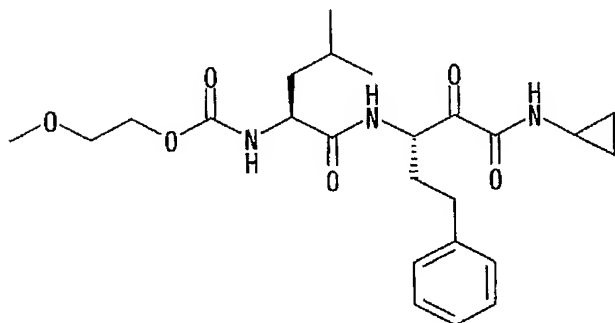
. 13 (m, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H), 7.34 (d, 1H, J=8.4), 8.34 (d, 1H, J=6.9), 8.66 (t, 1H, J=5.7). MALDI-TOF-MS: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 462.2604, 実測値, 462.2870.

## 【0062】

## 〔実施例15〕

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-3-シクロプロピルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物15)

## 【化20】



参考例8の化合物の代わりに参考例17の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

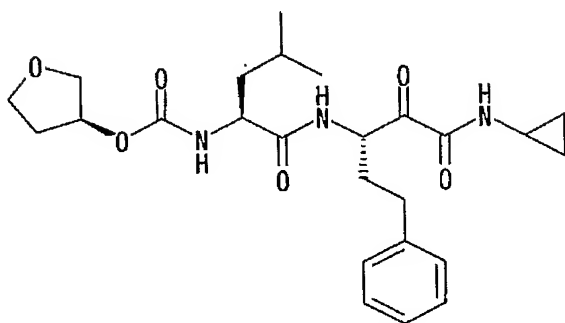
融点: 109.7-111.1°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.53-0.68 (m, 4H), 0.87-0.91 (m, 6H), 1.43 (t, 3H, J=7.2), 1.59-1.85 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.48-3.51 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 3H), 4.87 (m, 1H), 7.17-7.36 (m, 6H), 8.34 (d, 1H, J=6.6), 8.69 (d, 1H, J=5.1). MALDI-TOF-MS: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 462.2604, 実測値, 462.2742.

## 【0063】

## 〔実施例16〕

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-3-シクロプロピルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物16)

## 【化21】



参考例1の化合物の代わりに参考例2の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例17の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロ



ピル) アミノ) カルボニル) - 3-メチルブチル) カルバミン酸 (3S) - テトラヒドロフラン-3-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

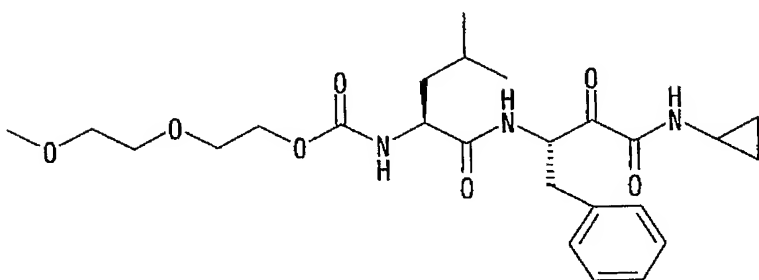
融点: 115.8-116.2°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.56-0.59 (m, 4H), 0.88 (t, 6H,  $J=6.3$ ), 1.42 (t, 2H,  $J=7.4$ ), 1.60-1.91 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.56-2.76 (m, 3H), 3.63-3.81 (m, 4H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H), 8.34 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 8.69 (d, 1H,  $J=5.1$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 474.2604, 実測値, 474.2598.

#### 【0064】

##### 〔実施例17〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル (化合物17)

#### 【化22】



参考例1の化合物の代わりに参考例4の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

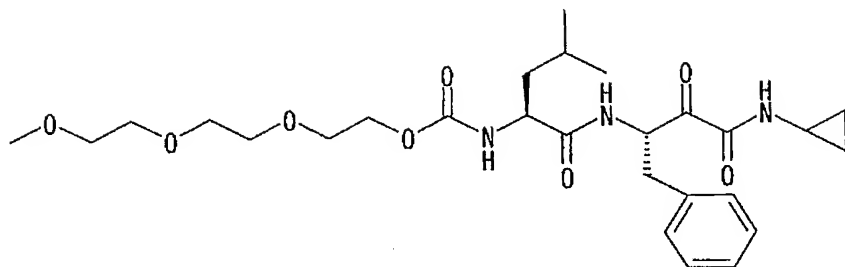
融点: 127.9-128.7°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.54-0.66 (m, 4H), 0.81-0.86 (m, 6H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H,  $J=14.3, 9.2$ ), 3.11 (dd, 1H,  $J=13.8, 4.2$ ), 3.24 (s, 3H), 3.42-3.44 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 4H), 3.99-4.04 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 6H), 8.22 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 8.71 (d, 1H,  $J=4.8$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 514.2530, 実測値, 514.2944.  $[\alpha]_D^{25} +13.9^\circ$  (c0.20, DMSO)

#### 【0065】

##### 〔実施例18〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルエステル (化合物18)

## 【化 2 3】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 5 の化合物を、参考例 8 の化合物の代わりに参考例 9 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

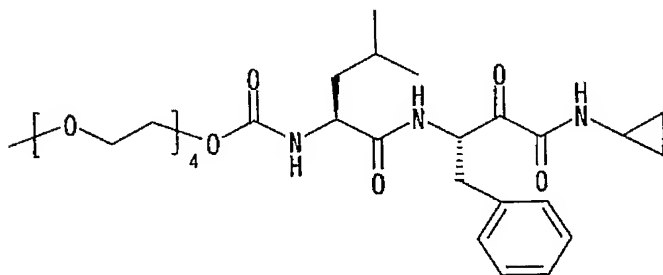
融点: 116.0-117.2°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.58 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.83 (d, 3H,  $J=7.8$ ), 0.85 (d, 3H,  $J=6.9$ ), 1.35 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.51 (m, 6H), 3.56 (t, 2H,  $J=4.7$ ), 4.04 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 6H), 8.25 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 8.73 (d, 1H,  $J=5.1$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 558.2792, 実測値, 558.2717.  $[\alpha]_D^{25} +2.5^\circ$  (c 0.20, DMSO)

## 【0066】

## 【実施例 19】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 11-メトキシ-3, 6, 9-トリオキサウンデカニルエステル (化合物 19)

## 【化 2 4】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 6 の化合物を、参考例 8 の化合物の代わりに参考例 9 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸 11-メトキシ-3, 6, 9-トリオキサウンデカニルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点: 97.5-98.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.54-0.66 (m, 4H), 0.81-0.86 (m, 6H), 1.32-1.37 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H,  $J=14.0, 9.2$ ), 3.11 (dd, 1H,  $J=14.1, 4.2$ ), 3.24 (s, 3H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.50-3.51 (m, 10H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 3H), 5.16 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 6H), 8.25 (d, 1H,  $J=7.2$ ), 8.73 (d, 1H,  $J=5.1$ ). MALDI-TOF-MS:  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_9$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

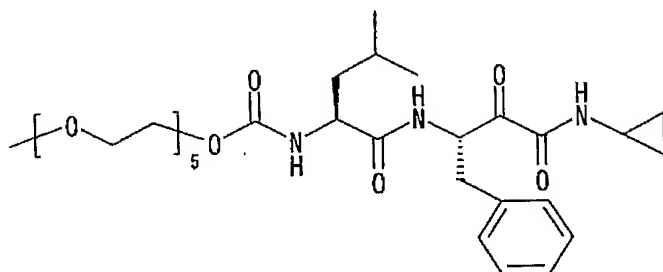
)<sup>+</sup>, 602.3054, 実測値, 602.3427.  $[\alpha]_D^{25} +6.9^\circ$  (c 0.20, DMSO)

【0067】

〔実施例 20〕

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸14-メトキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルエステル(化合物20)

【化25】



参考例1の化合物の代わりに参考例7の化合物を、参考例7の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸14-メトキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

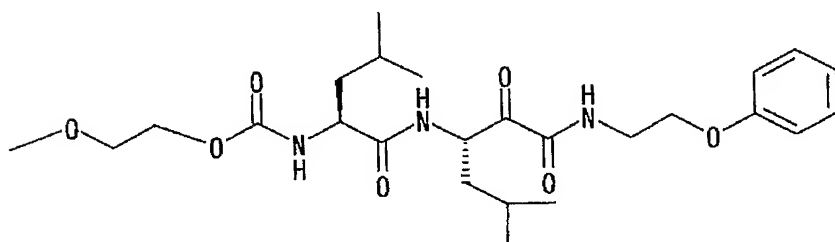
融点: 98.5-99.9°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.58 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.83 (d, 3H, J=6.9), 0.85 (d, 3H, J=7.8), 1.35 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.51 (m, 14H), 3.56 (t, 2H, J=3.3), 4.04 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 6H), 8.24 (d, 1H, J=6.9), 8.72 (d, 1H, J=4.5). MALDI-TOF-MS: C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 646.3316, 実測値, 646.3404

【0068】

〔実施例 21〕

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-1-(2-メチルプロピル)-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物21)

【化26】



参考例8の化合物の代わりに参考例18の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点: 99.7-100.5°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

出証特 2004-3123155

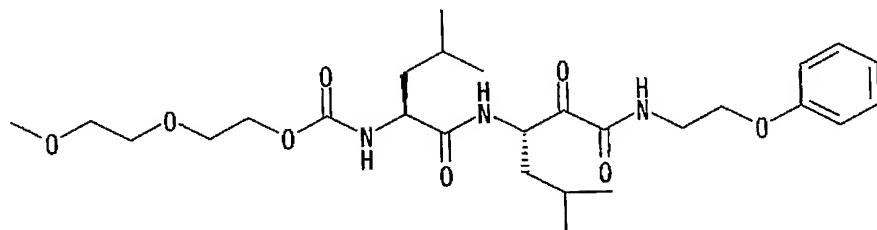
0.88 (dd, 12H,  $J=12.0, 6.3$ ), 1.35-1.54 (m, 4H), 1.58-1.75 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.46-3.53 (m, 4H), 4.03-4.07 (m, 5H), 5.06 (m, 1H), 6.91-6.95 (H), 7.26-7.31 (m, 3H), 8.15 (d, 1H,  $J=7.2$ ), 8.81 (t, 1H,  $J=5.9$ ). MALDI-TOF-MS:  $C_{25}H_{39}N_3O_7$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 494.2866, 実測値, 494.2967.

## 【0069】

## 〔実施例22〕

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-1-(2-メチルプロピル)-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル(化合物22)

## 【化27】



参考例1の化合物の代わりに参考例4の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例18の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点: 53.3-54.1°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87 (dd, 12H,  $J=12.2, 6.5$ ), 1.35-1.54 (m, 4H), 1.58-1.75 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 6H), 4.03-4.07 (m, 5H), 5.06 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 3H), 8.17 (d, 1H,  $J=6.9$ ), 8.83 (t, 1H,  $J=5.7$ ). MALDI-TOF-MS:  $C_{27}H_{43}N_3O_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 538.3128, 実測値, 538.3140.

## 【0070】

## 〔試験例1〕

(1)  $\mu$ -カルパインおよびm-カルパイン阻害活性の測定

$\mu$ -およびm-カルパインの阻害活性は文献(Anal. Biochem., 1993年、第208巻、p. 387-392)に記載された方法に準じて測定した。すなわち、種々の濃度の被験化合物を含むDMSO溶液(2.5 $\mu$ L)に、0.5mg/mLのカゼイン、50mMのトリス塩酸緩衝液(pH7.4)、20mMのジチオスレイトールおよび1.0nmolの $\mu$ -カルパイン(ヒト赤血球由来、コスモ・バイオ株式会社製)またはm-カルパイン(ブタ腎臓由来、コスモ・バイオ株式会社製)を含む反応液(200 $\mu$ L)を96穴プレート上で加えた。そこへ、20mMの塩化カルシウム水溶液(50 $\mu$ L)を加え、30°Cで60分間反応させた。この反応液(100 $\mu$ L)を別の96穴プレートに移し、精製水(50 $\mu$ L)と50%のProtein Assay Dye Reagent(バイオラド社製; カタログNo. 500-0006)水溶液(100 $\mu$ L)を加えて室温で15分間放置した後、595nmで吸光度を測定した。被験化合物を含まず同様に処理したものをコントロール値、20mM塩化カルシウム水溶液の代わりに1mMEDTA水溶液(50 $\mu$ L)を加えて同様に処理したものをブランク値とし、下記の式より算出される阻害率を計算し、50%阻害に必要な濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

阻害率(%) = {1 - (測定値 - ブランク値) / (コントロール値 - ブランク値)} ×

100

【0071】

カルpain阻害活性を表1に示した。本発明化合物はカルpainの活性を強く阻害した。

【表1】

化合物	酵素阻害活性 ( $\mu$ M)	
	$\mu$ -カルpain	m-カルpain
化合物 1	0.17	0.11
化合物 2	0.15	0.11
化合物 3	0.25	0.16
化合物 4	0.11	0.10
化合物 5	0.09	0.05
化合物 6	0.12	0.13
化合物 7	0.10	0.07
化合物 8	0.17	0.08
化合物 9	0.10	0.14
化合物 10	0.45	0.34
化合物 11	0.17	0.12
化合物 12	0.18	0.11
化合物 13	0.30	0.20
化合物 14	0.16	0.20
化合物 15	0.18	0.14
化合物 16	0.14	0.10
化合物 17	0.17	0.10
化合物 18	0.19	0.12
化合物 19	0.22	0.17
化合物 20	0.42	0.19
化合物 21	0.08	0.11
化合物 22	0.09	0.16

【0072】

〔試験例2〕 溶解度

本発明化合物について、10mMリン酸緩衝液 (pH7) に対する溶解度を測定した。

出証特 2004-3123155

表2に本発明化合物の溶解度を示す。

【0073】

【表2】

化合物	溶解度 (mg/mL)
化合物1	1.2
化合物2	1.0
化合物3	0.84
化合物4	1.3
化合物6	0.76
化合物7	0.33
化合物12	0.74
化合物14	0.33
化合物17	0.65
化合物18	5.4
化合物19	8.3
化合物20	16.3

【0074】

〔試験例3〕 Caco-2を用いた透過性試験

カルチャーインサート（ポリカーボネート製多孔質フィルター：FALCON<sup>TM</sup> 3096, 孔径, 3  $\mu$ m; 面積, 0.31 cm<sup>2</sup>）上でCaco-2細胞（Catalog No. HTB-37, 入手先: ATCC, 継代数: 56）を $1 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup> 播種し、22日間培養（37℃, 5% CO<sub>2</sub>）して単層膜を調製した。培地には10% ウシ胎児血清（GIBCO BRL）、抗生物質-抗真菌剤、液体（GIBCO BRL）、非必須アミノ酸溶液（GIBCO BRL）および2 mmol/L レーグルタミン（GIBCO BRL）を含有したダルベッコ改変イーグル最小必須培地（GIBCO BRL）を用いた。あらかじめ、被験物質および対照物質を含まないハンス平衡塩溶液（頂端側, pH 6.5; 基底膜側, pH 7.4）中、1時間37℃でプレインキュベーションした。頂端側（250  $\mu$ L）に10  $\mu$ Mの被験物質または対照物質のハンス平衡塩溶液（pH 6.5, 37℃）を作用させ、基底膜側（950  $\mu$ L）に透過した被験物質を定量した。すなわち、1および2時間後に基底膜側から、500  $\mu$ Lを採取し、透過係数を求めた。陽性対照にはプロプラノロールを、また、陰性対照には<sup>14</sup>C-マンニトールを用いた。被験物質の定量にはLC-MS/MSを、また、<sup>14</sup>C-マンニトールの定量には液体シンチレーションカウンターを用いた。

被験物質あるいは対照物質のCaco-2細胞の単層膜を介した透過量を求め、以下の式より見かけの透過係数（P<sub>app</sub>）を算出した。

$$P_{app} = (\delta Q / \delta t) \times (1 / 60 A C_0)$$

P<sub>app</sub>: 見かけの透過係数 (cm/sec)

$\delta Q / \delta t$ : 透過速度 (pmol/min)

A: 細胞単層膜面積 = 0.33 (cm<sup>2</sup>)

$C_0$  : 頂端膜側の初濃度 ( $\text{pmol/mL}$ )

【0075】

〔試験例4〕 IAMカラムを用いた分配係数の測定

下記に示す条件でHPLCシステムにて分析を行い、それぞれの物質の保持時間を求めた。

カラム: IAM ファースト・スクリーン・ミニカラム (Regis Technologies, Inc.)

移動相: ダルベッコ・リン酸緩衝液 ( $\text{pH} 7.4$ )

検出波長:  $250\text{nm}$

カラム温度: 室温

注入量:  $5.0 \sim 20\mu\text{L}$

流速:  $0.5\text{mL/min}$

試料溶液: 被験物質 ( $5\text{mg}$ ) をアセトニトリル ( $100\mu\text{L}$ ) に溶解し移動相で  $1\text{mL}$  とした。

さらに、下記式に測定結果を挿入し、分配係数 ( $k'_{\text{IAM}}$ ) を算出した。

$$k'_{\text{IAM}} = (t_R - t_0) / t_0$$

$t_0$  : アセトニトリル由来のピークの保持時間

$t_R$  : 被験物質のピークの保持時間

【0076】

本発明化合物の膜透過性の評価は、Caco-2細胞透過性 ( $P_{\text{app}}$  (頂端側→基底膜側)) および/またはそれと相関性があるIAMカラム分析での保持時間から求めた分配係数 ( $k'_{\text{IAM}}$ ) によって行った。

Caco-2細胞透過性を測定したすべての化合物は透過が吸収律速とならないと考えられている値  $P_{\text{app}} = 10^{-6}$  以上の値を示しており、またIAMカラム分析を行った化合物がCaco-2細胞透過性  $P_{\text{app}} = 10^{-6}$  に相当すると考えられる  $k'_{\text{IAM}} = 0.7$  以上の値をしめした。これらの結果は、経口投与による吸収において、消化管での膜透過性に問題を生じないであろうと考えられた。

【表3】

化合物	Caco-2 $P_{\text{app(a-b)}}$ ( $\text{cm s}^{-1}$ ) $\times 10^{-6}$	IAM ( $\text{Log } k'_{\text{IAM}}$ )
化合物 4	2.7	1.20
化合物 7	6.3	1.28
化合物 9	10.5	1.70
化合物 15	4.5	1.36
化合物 17	—	1.27
化合物 18	—	1.38
化合物 19	—	1.44
プロプラノロール	8.5	1.95
$^{14}\text{C}$ -マンニトール	0.6	—

【0077】

〔試験例5〕 血中移行性試験

カニクイザルに本発明化合物を経口投与 ( $10\text{mg/kg}$ ) し、経時的に採血し、血漿

中の各化合物の濃度を測定した。最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) および血中濃度曲線下面積 (AUC) を表 4 に示した。

本発明化合物を経口投与した場合、試験例 1 で示した酵素阻害活性 ( $IC_{50}$ ) より高い濃度の化合物が血中に移行しており、優れた薬物動態を示すことが分かった。

【表 4】

化合物	薬物動態	
	$C_{max}$ ( $\mu M$ )	AUC <sub>0→4h</sub> ( $\mu M \cdot h$ )
化合物 2	0.59	0.61
化合物 4	1.2	1.9
化合物 7	0.65	0.87
化合物 17	1.1	2.4
化合物 18	0.66	1.6
化合物 19	0.90	1.6

## 【0078】

〔製剤例 1〕 錠剤

化合物 4

5 g

デンプン

12 g

乳糖

27.2 g

ステアリン酸マグネシウム

0.4 g

化合物 4、乳糖およびデンプンを加えてよく混和し、湿性錠剤調製法に準じて打錠用顆粒とする。ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠し、錠剤 400 錠とする。錠剤は、必要に応じて、腸溶性コーティング剤（メタアクリル酸コポリマー）でコーティングする。

## 【0079】

〔製剤例 2〕 点眼剤

化合物 18

100 mg

ホウ酸

700 mg

ホウ砂

適量

塩化ナトリウム

500 mg

エデト酸ナトリウム

0.05 mg

塩化ベンザルコニウム

0.0005 mg

滅菌精製水

全量

100 mL

以上の成分を常法により無菌的に混和して点眼剤とする。

## 【0080】

〔製剤例 3〕 注射剤

化合物 17

100 mg

塩化ナトリウム

900 mg

1 N 水酸化ナトリウム

適量

注射用蒸留水

全量

100 mL

以上の成分を常法により無菌的に混和して注射剤とする。

【産業上の利用可能性】

## 【0081】



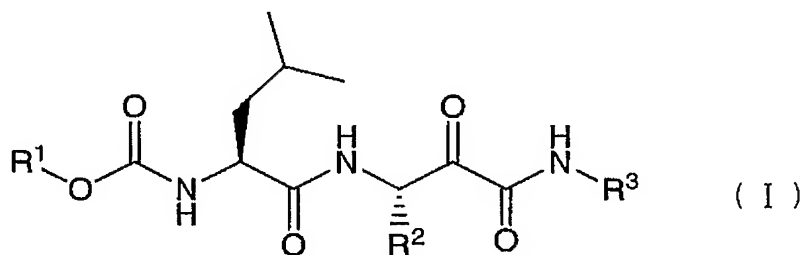
本発明の一般式（I）で表される化合物は、優れたカルパイン阻害活性を有し、かつ吸収性にも優れているため、カルパインが関与する種々の疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網膜疾患、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症、血管新生を伴う疾患などの予防および治療剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 経口吸収性が高く、適度な血中濃度持続性を有し、かつ強力なカルパイン阻害活性を有する化合物を開発することである。

【解決手段】 カルパイン阻害活性を有する、下記一般式 (I)



(式中、 $R^1$  は低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基または複素環基を、 $R^2$  はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 $R^3$  はハロゲン、低級アルコキシ基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基または縮合多環式炭化水素基を示す。) で表される化合物を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 4 1 5 7 6 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 9 9 1 7 5 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号

氏 名

千寿製薬株式会社